

## Adjuvante chemotherapie

### Aanbevelingen:

#### Uitgangsvragen

Wat is de plaats van adjuvante chemotherapie bij de (curatieve) behandeling van maagcarcinoom?

### Aanbevelingen

Zie aanbevelingen [submodule adjuvante chemoradiatie](#) (update versie 2.1, 2016).

### Literatuurbespreking:

Het doel van adjuvante therapie is om de kans op recidief en metastasen na de operatie te verkleinen. Er zijn aanzienlijk meer studies die de effectiviteit van adjuvante therapie onderzoeken dan van neo-adjuvante therapie. Zes meta-analyses [90](#) [60](#) [139](#) [100](#) [94](#) [244](#) rapporteerden de effecten van adjuvante chemotherapie. De methodologische kwaliteit van de geïnccludeerde studies varieert van matig tot hoog. De resultaten van deze meta-analyses worden in tabel 1 beschreven. Alle studies beschrijven resultaten met behulp van een OR. Echter, omdat de OR het klinische effect in populaties met een hoog basis risico overschat, is vooral de absolute risicoreductie van belang. De absolute reductie in risico door adjuvante chemotherapie wordt geschat op 2 tot 4% (zie tabel 1). Een zevende meta-analyse werd geïdentificeerd maar kon niet worden verkregen [168](#). Gebaseerd op de resultaten van het abstract verandert deze meta-analyse de conclusie niet.

In de meest recente meta-analyse van Zhao werd ook subgroepanalyse gedaan en was het effect in de Westerse subgroep beduidend kleiner dan in de Aziatische subgroep (OR 0.92 vs. 0.71) [244](#). Opmerkelijker wijze leek het effect het grootste met mitomycine-bevattende schema's.

**Tabel 1. Resultaten van meta-analyses naar het effect van adjuvante chemotherapie op overleving van patiënten met maagcarcinoom**

	Aantal studies	Aantal patiënten	Odds ratio/hazard ratio (95% BI)	Absolute reductie in mortaliteit (%)
Hermans (1993) <a href="#">90</a>	11	2096	0,88 (0,72-1,08)	Niet gerapporteerd
Earle (1999) <a href="#">60</a>	13	1990	0,80 (0,66-0,97)	4%
Mari (2000) <a href="#">139</a>	20	3658	0,82 (0,75-0,89)	4% (stages II en III); 2% (stage I)
Janunger (2002) <a href="#">100</a>	21	3692	0,84 (0,74-0,96)	Niet gerapporteerd
Hu (2002) <a href="#">94</a>	14	4543	0.81 (0.70-0.94)	Niet gerapporteerd
Zhao (2008) <a href="#">244</a>	15	3212	0.90 (0.84-0.96)	Niet gerapporteerd

Twaalf recente gerandomiseerde studies onderzochten de effecten van adjuvante chemotherapie; hierbij waren 7 Europese studies. Vijf hiervan vergeleken de effecten van adjuvante chemotherapie met die van operatie alleen [54](#) [24](#) [13](#) [160](#) [42](#). Deze studies includeerden tussen de 209 en de 397 patiënten. Hoewel alle studies een verlaging van het risico op overlijden laten zien binnen vijf jaren zijn de gevonden verschillen niet significant (zie tabel 2). Bovendien is de absolute risicoreductie beperkt tot maximaal 4,7%. De HR voor 5-jaars overleving varieert van 0,74 tot 0,98 en voor ziekte vrije overleving van 0,70 tot 0,9.

Twee RCT's vergeleken twee soorten chemotherapie; de eerste onderzocht een behandeling met fluorouracil (FU), irinotecan (CPT-11) en docetaxel plus cisplatinum (combinatie) met een behandeling met alleen mitomycine bij een groep van 166 patiënten [55](#). De driejarige ziekte vrije overleving was in de groep met de combinatie chemotherapie 67,4% in vergelijking met 50,2% in de mono chemotherapie groep (p=0,045). Na drie jaar was nog 73,5% van de patiënten in leven die de combinatie chemotherapie hadden ontvangen en 62,4% van de patiënten met mono chemotherapie (p=0,16). De behandeling met combinatie chemotherapie was haalbaar en werd goed getolereerd, maar er is een grotere studie nodig om het eventuele voordeel van de ene behandeling boven de andere behandeling aan te tonen. De andere RCT vergeleek de effecten van het PELFw schema (cisplatinum, epidoxorubicin en glutathione met ondersteuning van filgrastim) met die van 5-fluorouracil en leucovorin in een groep van 397 patiënten met een hoog risico op een recidief [36](#). De 5-jaars overleving was 52% in de PELFw arm and 50% in de 5-FU/LV arm. Het PELFw schema verlaagde het risico op overlijden niet (HR 0,95, 95% BI 0,70 - 1,29).

Minder dan 10% van de patiënten in beide groepen kreeg een ernstige bijwerking (graad 3 of 4). De behandeling werd matig getolereerd; het aantal patiënten dat de behandeling ontving zoals gepland was slechts 9,4% in de PELFW groep en 43% in de 5-FU/LV groep. Bij een meerderheid van de patiënten was het nodig om de dosis te verlagen of grotere rustperiodes in te lassen.

**Tabel 2 Resultaten van recente Europese RCT's naar het effect van post-operatieve chemotherapie in vergelijking met operatie alleen bij patiënten met maagcarcinoom**

Auteur (jaartal)	Niveau	Chemotherapie	5-jaars overleving (95% BI)	Absoluut verschil wat betreft 5-jaars overleving
Bajetta (2002) <sup>13</sup>	A2	Etoposide, adriamycin en cisplatinum (EAP) en 5-FU and L-leucovorin	HR 0,93 (0,65-1,34)	4%
Nitti (2006) <sup>160</sup>	A2	FAMTX / FEMTX	HR 0,98 (0,72-1,24)	1%
Chipponi (2004) <sup>42</sup>	A2	Folinic acid, 5-FU, cisplatinum	Chemotherapie: HR 39% (28,4-56%) Control: HR 38,7% (27,2-51,5%)	0%
De Vita (2007) <sup>54</sup>	B	Epirubicin, leucovorin, 5-FU, etoposide (ELFE)	HR 0,91 (0,69-1,21)	4,5%
Bouché (2005) <sup>24</sup>	B	5-FU en cisplatinum	HR 0,74 (0,54-1,02)	4,7%

In Aziatische studies worden positievere resultaten behaald, er werden 4 RCT's gevonden <sup>184 156 158 38</sup>. Sakuramoto behandelde 529 patiënten na de operatie met de S-1 orale chemotherapie (een 5-FU-afgeleide) en 530 patiënten alleen met een chirurgische behandeling <sup>184</sup>. Na drie jaar was 80,1% (95% BI 76,1-84,0%) van de patiënten met chemotherapie nog in leven. Bij de groep die alleen een chirurgische behandeling had ondergaan was dit 70,1% (65,5-74,6%). De HR voor sterfte in de S-1 groep, in vergelijking met de chirurgie groep, was 0,68 (95% BI 0,52 - 0,87). Nakajima vond ook een voordeel van chemotherapie na curatieve chirurgische behandeling in vergelijking met een groep die alleen chirurgie had ondergaan <sup>156</sup>. De HR voor sterfte in de groep patiënten die met uracil-tegafur waren behandeld was, in vergelijking met de groep die alleen chirurgie had ondergaan, 0,48 (95% BI 0,26-0,89). Sakuramoto en Nakajima concluderen dat de behandeling met chemotherapie na een operatie leidt tot een hogere overlevingskans. Nashimoto vond geen significant effect van de behandeling met mitomycin, fluorouracil (FU) en cytarabine <sup>158</sup>. De 5-jaars overleving was hoger in de chemotherapie groep (91,2% met 95% BI 86,2-96,2%) dan in de chirurgie groep (86,1% 95% BI 79,9-92,2%), maar dit verschil was niet significant (p=0,13).

Chang de enige Aziatische RCT van matige methodologische kwaliteit vergeleek drie verschillende chemotherapie behandelingen <sup>38</sup>. Zij vonden dat het toevoegen van MMC (mitomycin C) en/of doxorubicin aan 5-fluorouracil alleen geen verschil maakte wat betreft algehele overleving na 5 jaren (p=0,97) en ziektevrije overleving na 5 jaren (p=0,83).

In een kleine RCT is het effect van intra-arterieel chemotherapie onderzocht <sup>211</sup>. Deze behandeling in vergelijking met alleen operatie verbeterde de overleving niet in een groep patiënten met 'locally advanced' tumoren (overleving na 5 jaren: chemotherapie 52% en controle 54%, p=0,90).

### Conclusies:

Alhoewel alle studies en meta-analyses een positieve trend laten zien, kan niet worden aangetoond dat adjuvante chemotherapie de kans op overleving significant verbetert (3 A2 RCT's en 2 B). Bovendien is de klinische winst beperkt met de in die studies gebruikte chemotherapie schema's.

**Niveau 1:** A2 Zhao 2008<sup>244</sup>; Januger 2002<sup>100</sup>; Mari 2000<sup>139</sup>

### Overwegingen:

Zie overwegingen [submodule adjuvante chemoradiatie](#) (update versie 2.1, 2016).